



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CARCINOMA PAVIMENTO-CELULAR
O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA**

Trabalho submetido por
Sheryne Selma
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CARCINOMA PAVIMENTO-CELULAR
O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA**

Trabalho submetido por
Sheryne Selma
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor José Manuel Pinto da Silva Marques

setembro de 2018

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor José Manuel Pinto da Silva Marques, pela disponibilidade, apoio e paciência e pela pertinência das suas críticas e sugestões, sempre com vista a incrementar a qualidade deste trabalho.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz e seus docentes e funcionários, por me acolherem e me permitirem assimilar os valores éticos que espero vir a seguir na minha futura vida profissional.

À minha colega de box, Tatiana Farinha, pelo companheirismo durante os anos que trabalhamos juntas formando uma verdadeira equipa, e principalmente pela amizade que cresceu através de todos os momentos partilhados. Desejo-te o melhor.

À minha família, por sempre acreditarem em mim e pelo suporte incondicional apesar dos obstáculos. Merci pour tout!

Aos meus amigos, de todas as nacionalidades, por me permitirem aguentar e disfrutar de todos esses anos longe da casa.

RESUMO

O carcinoma pavimento-celular da cavidade oral, identificado internacionalmente pela designação em inglês *oral squamous cell carcinoma* (OSCC) representa genericamente um grupo de neoplasias de origem epitelial localizadas em diversos locais anatómicos da cavidade oral, e muito similar dos pontos de vista clínico e fisiopatológico a outros carcinomas pavimento-celulares em localizações anexas. O OSCC é considerado a nível mundial como a décima neoplasia mais comum, sendo mais frequente em indivíduos do género masculino.

Seu comportamento clínico envolve normalmente capacidades de invasão local e de metastização. Por outro lado, existem agentes tóxicos, aos quais a mucosa oral pode estar sujeita e que se sabe poderem constituir estímulos conducentes ao aparecimento do tumor.

Os profissionais de Saúde Oral, particularmente os médicos dentistas, estão na primeira linha para a aplicação das técnicas de diagnóstico que possibilitem o desejado diagnóstico precoce. Uma correta semiologia com sistematizada inspeção e palpação da cavidade oral e regiões anexas periorais e o recurso sempre que necessário a exames auxiliares de diagnóstico são procedimentos que devem ser integrantes ao plano de tratamento em Medicina Dentária.

A terapêutica do OSCC é maioritariamente hospitalar e multidisciplinar, e envolve extensa bateria de exames que permitem definir o estadiamento e atingimento do Tumor. A decisão terapêutica pode incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou outras opções, tendo como possível resultado colateral a introdução de incapacidades funcionais, e isto apesar de eventuais procedimentos de cirurgia estética e reconstrutiva concomitantes. Cabe normalmente ao médico dentista a receção do doente medicamente tratado no sentido de acabar a etapa final da reabilitação oral, estética e funcional.

Apesar dos progressos verificados na terapêutica e meios de diagnóstico, não houve melhoria significativa da sobrevivência global a 5 anos nas últimas 3 décadas, traduzindo a necessidade do rastreio para detetar precocemente as lesões orais. A chave para o tratamento é um diagnóstico atempado.

PALAVRAS-CHAVE: Carcinoma pavimento-celular da cavidade oral (OSCC), diagnóstico, evolução, tratamento

ABSTRACT

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) generally represents a group of epithelial origin cancer located at different anatomical sites of oral cavity, and very similar in a clinical and pathophysiological point of view to adjoining areas squamous cell carcinomas. OSCC represents globally the tenth most common cancer, and is more frequent in men than in women.

His clinical behaviour usually involves local invasion and metastasis capacities. On the other hand, there are toxic agents to which the oral mucosa may be subject and which are known to be stimulus leading to the appearance of the tumour.

Oral health professionals, particularly dentists, are at the front line for applying diagnostic techniques that enable the desired early diagnosis. A correct semiology with systematized inspection and palpation of the oral cavity and adjacent perioral regions and the use whenever necessary to auxiliary diagnostic tests are procedures that must be part of the treatment plan in dentistry.

OSCC therapy is mostly multidisciplinary and carried out in hospital, and involves extensive battery of tests that allow defining the staging and attainment of the Tumour. The therapeutic decision may include surgery, radiotherapy or other, with the introduction of functional disabilities, and this despite possible concomitant aesthetic and reconstructive surgery procedures. It is usually up to the dentist to receive the medically treated patient in order to achieve the final stage of oral, aesthetic, and functional rehabilitation.

Despite the advances in the therapy and diagnosis, there was no significant improvement in overall survival at 5 years in the last 3 decades, reflecting the need for screening to detect early oral. The key of the treatment is a due-time diagnosis.

KEY-WORDS: Oral squamous cell carcinoma (OSCC), diagnostic, evolution, treatment

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
LISTA DE SIGLAS.....	9
I. INTRODUÇÃO	11
II. DESENVOLVIMENTO	15
1) Epidemiologia	15
2) Fatores de risco.....	17
a) Tabaco	17
b) Álcool	18
c) Vírus oncogénicos	19
d) Radiações.....	20
e) Deficiência nutritiva	21
f) Imunodeficiência.....	21
g) Fungos.....	21
h) Sífilis.....	22
i) Trauma de repetição e higiene oral	22
3) Diagnóstico	22
a) Anamnese e exame clínico.....	23
b) Métodos de biopsia	24
c) Estudos radiológicos	25
d) Análise genómica e metabolómica	27
e) Diagnóstico diferencial.....	28
4) Evolução patológica	29
a) Lesão pré-maligna	30
b) Estádio precoce	33
c) Segundo tumor primário	33
d) Metástases e recidivas	34

5) Tratamento	38
a) Cirurgia	39
b) Radioterapia.....	40
c) Quimioterapia	43
d) Possibilidade de cirurgia reconstrutiva	43
6) Prognóstico.....	46
III. CONCLUSÃO	49
BIBLIOGRAFIA.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração da cavidade oral.	11
Figura 2 - OSCC com adenopatia cervical firme a palpação	13
Figura 3 - Previsão da evolução da incidência de cancro para 2030.	15
Figura 4 - Carcinoma em lesões pré-existentes do tipo líquen e papilomas.....	19
Figura 5 - Representação da palpação intra-oral	24
Figura 6 - Diferentes métodos de biopsia.....	25
Figura 7 - Cintigrafia mostrando a metástase cervical do tumor primário do pavimento da boca.....	26
Figura 8 - Imagem PET/CT da atividade metabólica aumentada de um linfonodo esquerdo.....	27
Figura 9 - Granuloma piogénico na gengiva	29
Figura 10 - Carcinoma pavimento celular no pavimento lingual	29
Figura 11 - Corte histológico de um OSCC.	31
Figura 12 - OSCC com ulcera exofítica no bordo lateral da língua	33
Figura 13 - Ilustração do campo de cancerização.....	34
Figura 14 - Sistema de classificação TNM, e agrupamento dos diferentes estádios.....	37
Figura 15 - Recidiva de tumor OSCC operado.....	38
Figura 16 - Algoritmo clínico	39
Figura 17 - Osteoradinecrose da mandíbula	42
Figura 18 - Ilustração do retalho de Abbe	45
Figura 19 - Classificação tumoral segundo os fatores de prognóstico	46

LISTA DE SIGLAS

CBCT	Tomografia computadorizada cone beam
CDK	Cyclin-dependent kinase
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
DGS	Direção geral da saúde
DNA	Ácido desoxiribonucleico
DOI	Depth of invasion (<i>Profundidade de invasão</i>)
EBRT	Radioterapia de feixe externo
EBV	Vírus de Epstein-Barr
EGFR	Receptor do factor de crescimento epidérmico
ENE	Extensão extranodal
FDG	18-fluorodesoxiglicose
HIV	Vírus de imunodeficiência humana
HPV	Papilomavírus humano
HSV	Vírus herpes simplex
IMRT	Radioterapia com modulação de intensidade
M	Metástase a distância
MDM2	Mouse double minute 2
MMP	Metaloproteínases da matriz
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
N	Linfonodo
OSCC	Oral squamous cell carcinoma (<i>Carcinoma pavimento-celular da cavidade oral</i>)
PAAF	Punção e aspiração com agulha fina
PAAG	Punção e aspiração com agulha grossa
PET	Tomografia por emissão de positrões
QuimioT	Quimioterapia
RadioT	Radioterapia
Rb	Retinoblastoma
RM	Ressonância magnética
RT2D	Radioterapia em 2 dimensões
RT3D	Radioterapia em 3 dimensões

SIDA	Síndrome de imunodeficiência humana adquirida
T	Tumor primário
TC	Tomografia computadorizada
TNM	Tumor-nodo-metástase
TP53	Tumour protein 53
UICC	Union for international cancer control
UV	Ultravioleta
VEGF	Factor de crescimento endotelial vascular
WHO	World health organization (<i>Organização mundial da saúde</i>)

I. INTRODUÇÃO

O Cancro, designação geral para Tumor Maligno, representa sempre uma doença genética. Sendo assim, seu mecanismo de surgimento, incluindo tumores malignos cervico-faciais, envolve mutações genéticas. (Rebai, 2017).

No que se refere ao cancro oral, representa entre 3 e 5% de todos os tumores diagnosticados. (Regezi *et al*, 2016). Segundo a classificação Union for International Cancer Control (UICC), esta doença inclui tumores malignos surgindo nos lábios, mucosa bucal, gengiva e processos alveolares superiores, gengiva e processos alveolares inferiores, palato duro, língua e pavimento da boca. (Brierley *et al*, 2017) (Figura 1)

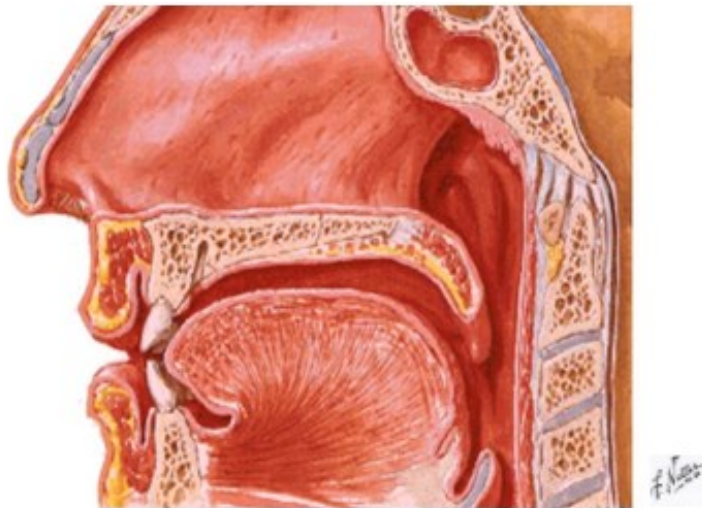


Figura 1 - Ilustração da cavidade oral.

Adaptado do Norton, 2017

As várias formas de cancro oral incluem mais frequentemente o OSCC, o carcinoma verrucoso (uma forma menos agressiva comparativamente ao OSCC), o adenocarcinoma, e sarcomas dos tecidos moles e do osso (Cancela, 2010)

O OSCC representa mais de 90% dos tumores malignos diagnosticados na cavidade oral e pode também ser designado por carcinoma escamoso ou epidermoide pois possui origem nas células do tecido de revestimento epitelial. Apresenta vários graus de diferenciação celular consoante a proliferação do tumor, sendo o potencial de duplicação

médio de 6-7 dias no caso do OSCC. A sua progressão local é considerada invasiva, sendo mais comum na língua e no assoalho da boca, e pode envolver, através de metastização, os gânglios linfáticos regionais, e daí promover metastização distante para locais de estase circulatória. (Domingues, 2013)

A nível mundial, este carcinoma é considerado como a décima neoplasia mais comum no homem. (Domingues, 2013) A sua taxa de incidência é elevada pois varia entre 3 e 11 novos casos por 100 000 indivíduos. Segundo Rebai (2017), existe uma tendência ao aumento da incidência do tumor que resulta provavelmente do envelhecimento da população mundial e das alterações de estilo de vida como o aumento de consumo de tabaco. Apesar a etiologia exata permanecer desconhecida, notou-se uma relação íntima entre o consumo de tabaco e álcool bem como uma provável relação com a infeção pelo papilomavírus e o aparecimento desta doença.

Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS) (2014), o cancro oral apresenta uma taxa de mortalidade significativa em Portugal, essencialmente devido à sua deteção tardia dada a clínica inicial tendencialmente assintomática. Um diagnóstico precoce associado a um tratamento correto é crucial para a sobrevivência dos pacientes. O tratamento pode deixar efeitos secundários severos do ponto de vista funcional e estético e tem um impacto muito importante na qualidade de vida dos pacientes. (Cancela, 2010)

Com intensão de diagnosticar precocemente os cancros e assim tentar diminuir as taxa de morbilidade e de mortalidade desta doença no próximos anos, foi instituído no País em 2014 o Projeto de Intervenção Precoce no Cancro Oral, com a colaboração de médico dentistas funcionando através da distribuição de cheques diagnóstico e biopsia em processo mediado pelas unidades de saúde familiar. (DGS, 2014)

O OSCCs podem surgir com evolução de lesões pré-malignas clinicamente identificadas ou a partir de um tecido epitelial de aparência normal. Considera-se genericamente como suspeito de lesão oncológica qualquer úlcera com margens elevadas que persista na cavidade oral por mais de duas semanas e com adenopatias relacionadas. (Markopoulos, 2012) (Figura 2)



Figura 2 - OSCC com adenopatia cervical firme a palpação
Cortesia do Prof. José Silva Marques

II. DESENVOLVIMENTO

1) Epidemiologia

A epidemiologia indica que cada tumor tem uma distribuição própria segundo as regiões: alguns têm incidência uniforme mundialmente, outros têm incidência maior ou menor em alguns países e mesmo em pequenas regiões. Essas diferenças podem ser explicadas através do estudo de etnias (com comportamentos e hábitos de consumo próprios), condições económicas ou alimentação. De acordo com dados revelados pela Organização Mundial de Saúde (WHO), os números globais indicam genericamente que se trata da sexta patologia mais prevalente. A nível mundial, todos os anos são diagnosticados 900 000 novos casos de cancro orais, principalmente na América do Norte, Europa Ocidental, Índia e a zona ocidental da América do Sul. No caso de Portugal, as estatísticas da DGS indicam que os número de indivíduos afetados por cancro oral tende a aumentar. (Figura 3) A isto adiciona-se um índice de mortalidade do cancro oral elevado sendo dos cancros com maior taxa de mortalidade, essencialmente devido à sua deteção tardia. (Castro *et al*, 2012)

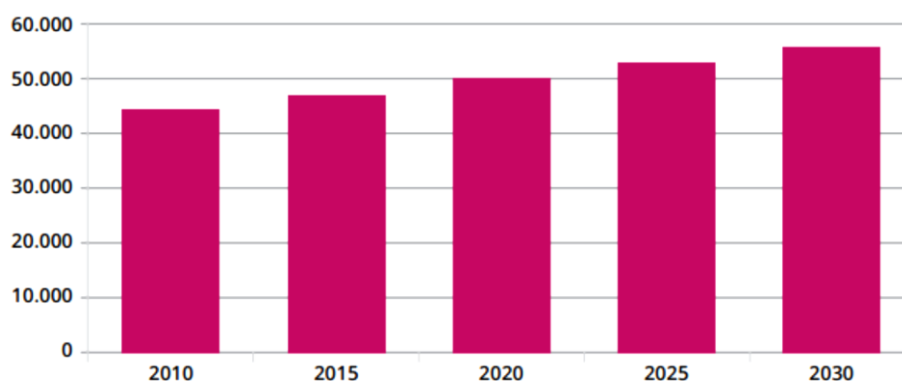


Figura 3 - Previsão da evolução da incidência de cancro para 2030.

Adaptado da DGS, 2014

A chave para o seu tratamento é, como foi dito acima, o diagnóstico atempado. Geralmente, são considerados como os principais fatores de risco previsíveis o consumo frequente de tabaco e álcool por muitos anos. Este consumo concomitante tende a aumentar 15 vezes o risco. (National Cancer Institute, USA 2015)

A incidência do carcinoma pavimento-celular da cavidade oral comparativamente aos outros cancros representa 3% nos homens e 2% nas mulheres. (Regezi *et al*, 2016) Esta patologia ainda é mais frequente nos indivíduos do género masculino do que feminino (1,5:1). Antigamente, esta relação era de 3:1, mas hoje em dia, considera-se que esta diferença na incidência entre ambos os sexos se mitiga pela mudança dos hábitos comportamentais das mulheres, sendo semelhantes aos dos homens no que diz respeito à exposição a fatores carcinogénicos sobretudo nos países ocidentais, e pela esperança maior de vida. (Nirola & Garg, 2018)

Os estudos epidemiológicos indicam que esta neoplasia maligna tem uma maior incidência no Sul da Ásia, sendo a Índia o país com as maiores taxas de incidência. O atingimento estará relacionado com o envelhecimento da população geral e com hábitos comportamentais e de dieta. (Domingues, 2013)

Na Índia e noutros países asiáticos, o cancro oral é a patologia oncológica mais frequente, representando mais de 50% dos casos. (Rebai, 2017) Este atingimento relaciona-se com a alta prevalência do consumo de tabaco e ao consumo de bétel, em especial quando associado a noz de areca, sendo a mistura mais carcinogénica do que cada ingrediente tomado separadamente. (Regezi *et al*, 2016)

O OSCC afeta predominantemente homens entre os 60 a 80 anos. Os pacientes de 40 anos de idade ou menos são considerados como pacientes jovens e representam uma pequena proporção dos afetados. Notou-se um aumento desta patologia comparativamente com os outros cancros da cabeça e pescoço nos pacientes jovens, podendo ser atribuído ao crescimento do número de fumadores nesta população. Evidências sugerem que o cancro oral em indivíduos jovens pode apresentar um comportamento distinto, exibindo uma etiologia e progressão mais agressiva quando comparada com pacientes mais velhos. De facto, o prognóstico pode ser influenciado pela presença de tumores com baixo grau de diferenciação, geralmente encontrado nesta faixa etária. A eventual associação com o HPV pode ter significância nestes casos. (Jeon *et al*, 2017)

2) Fatores de risco

O OSCC, tal como outras doenças malignas, surge pela acumulação de várias ocorrências genéticas, levando a um tumor agressivo. O processo de mutação produz também uma diminuição das proteínas pro-apoptóticas, levando à disseminação das células alteradas. No entanto, existem fatores de risco que potenciam o aparecimento de células neoplásicas, cuja cessação ajuda para a prevenção da progressão do carcinoma. (Ral, 2016)

a) Tabaco

De todos os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento do OSCC, o tabaco com a intensidade e a duração do consumo é considerado o mais importante, sendo todas as formas de tabagismo associadas à neoplasia. O aumento da incidência de cancro pode ser associada à exposição passiva ao fumo do tabaco. No entanto, a cessação dos hábitos tabágicos não elimina totalmente o risco de desenvolvimento de cancro pois o consumo deste agente carcinogénico induz uma hipoxia crónica no tecido epitelial e mutações no gene TP53. (Pai & Westra, 2009) De facto, o tabaco provoca danos na molécula de DNA levando a mutações genéticas que se acumulam nas células e potenciando o risco de desenvolvimento de cancro oral (Gauzeran, 2014) Além disso, o componente aditivo presente nos cigarros, a nicotina, promove a proliferação e a metástase das células tumorais, favorecendo a progressão do ciclo celular, a transição epitélio-mesenquimatosa, a angiogénese e inibindo a apoptose. Este agente toxico permite a progressão tumoral pela sua ligação aos recetores nicotínicos de acetilcolina através da estimulação de múltiplas cascatas de sinalização promovendo agressivamente o OSCC e levando a um prognóstico pobre. (Wang *et al*, 2017)

Fumar charuto e cachimbo é associado a um risco maior de desenvolvimento de cancro oral do que os cigarros. O “fumo invertido” é uma técnica que consiste em fumar com a ponta acesa do cigarro virada para o interior da cavidade oral, associado a lesões no palato e na língua devido à intensidade da combustão do tabaco. Esta prática dos indianos e dos americanos do Sul implica um alto risco de cancro oral. O uso a longo prazo de tabaco sem fumaça, seja na forma de rapé ou de mascar, aumenta o risco de

cancro oral, embora o nível de risco seja provavelmente baixo. (Neville *et al*, 2016) A noz de areca, quando associada às folhas de bétel, é consumida nos países asiáticos, nomeadamente na Índia, e destinada a ser mascarada. Com um consumo repetido, pode levar a uma fibrose dos tecidos sub-mucosos, tendo um potencial risco de evolução para uma neoplasia sobretudo quando se adiciona tabaco, que seja misturado à preparação ou não. Notou-se um aumento significativo da incidência do cancro oral nos homens, que triplicou, na China entre 1970 e 1980, coincidindo com a introdução das folhas de bétel misturado ou não com o tabaco no país. (Rebai, 2017)

Embora o tabaco sem fumaça ou o cigarro eletrónico podem aparecer como alternativas aos cigarros convencionais com o seu baixo risco de cancro oral, os métodos alternativos de abandono do tabagismo não são suficientes pois os fumadores conservam o hábito tabágico e alcoólico, aumentando assim o risco. (Kawakita *et al*, 2012)

Além disso, o consumo de tabaco sem fumaça implica outros riscos à saúde, tal como o aumento da pressão arterial, a dependência fisiológica e o agravamento da doença periodontal. (Bornstein *et al*, 2018)

b) Álcool

O álcool, apesar de não ser considerado um agente cancerígeno direto, parece aumentar o risco de desenvolvimento do cancro oral. É complicado comprovar a capacidade carcinogénica do álcool isoladamente, devido à combinação de hábitos tabágicos e alcoólicas na maioria dos pacientes com cancro oral. (Shafer *et al*, 2016)

Acredita-se que os efeitos do álcool ocorram pela sua capacidade de irritar a mucosa e agir como um solvente para os carcinogéneos, nomeadamente os do tabaco uma vez que possuem um efeito sinérgico, facilitando assim a passagem de substâncias através das membranas celulares. Nas bebidas alcoólicas encontram-se aditivos com potencial carcinogénico que possam ter um papel no desenvolvimento do cancro oral. Os riscos carcinogénicos associados ao álcool podem estar relacionados aos efeitos de um metabolito da enzima álcool-desidrogenase , o acetaldeído, através da alteração da síntese, expressão e reparação génica dos queratinócitos. (Pai & Westra, 2009) Este agente genotóxico provoca mutações no núcleo, ativando a libertação de radicais livres.

(Rebai, 2017) Além disto, o álcool pode conduzir à desidratação e desmineralização dos tecidos ósseos através da lixiviação. (Gauzeran, 2014)

c) Vírus oncogénicos

Em 6% a 10% dos OSCC encontram-se os subtipos 16 e 18 do papilomavírus humano (HPV), sugerindo um possível papel carcinogénico deste vírus. (Figura 4) Esta infeção viral ocorre após a invasão nas células do epitélio estratificado das mucosas, pois o HPV possui a capacidade proliferativa através do crescimento e da expansão quiescente das células infetadas. De facto, os sulfatos de heparano favorecem a fixação do vírus à membrana celular e as intergrinas permitem a sua endocitose com conservação da capsíde, impedindo a degradação do DNA viral. (Galvis *et al*, 2018) Uma vez no núcleo da célula infetada da camada basal do epitélio, o DNA circular, chamado episoma, utiliza o sistema de replicação da célula para proliferar nas camadas supra basais. As proteínas de transcrição E6 e E7 encontram-se em sobreexpressão e interagem com as proteínas do ciclo celular permitindo a replicação e propagação do vírus. (Guillet, 2010)

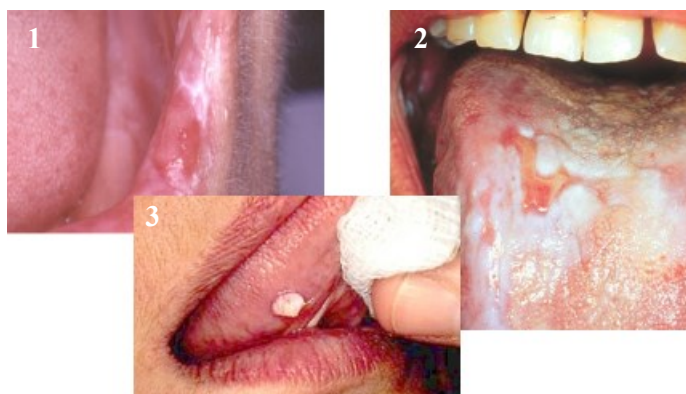


Figura 4 - Carcinoma em lesões pré-existentes do tipo líquen e papilomas

1: carcinoma no lábio inferior, 2: carcinoma na língua, 3: carcinoma no bordo lateral da língua

Cortesia do Prof. José Silva Marques

Nota-se uma diferença no perfil molecular do carcinoma de células escamosas associado ao HPV versus tumores não associados ao HPV (também designados HPV-negativos), o primeiro tendo um impacto positivo sobre o prognóstico dos pacientes uma vez que o gene supressor tumoral p53, tal como o PRb que são suprimidos pelo vírus. (Singh *et al*, 2016)

As proteínas reguladoras do ciclo celular p16 e p53 encontram-se frequentemente com uma variação da sua expressão nos tumores infetados pelo HPV, e permitem assim fornecer informações sobre o prognóstico dos carcinomas da cabeça e pescoço, que sejam relacionados ou não com o papilomavírus. (Simonato *et al*, 2008) No entanto, os métodos mais utilizados em pesquisa para análise molecular do HPV é a hibridização *in situ* e uma técnica baseada na tecnologia de microarray. (Vidal *et al*, 2012)

Nos pacientes de menos de 40 anos, a infeção pelo HPV e pelo vírus de Epstein-Barr (EBV), bem como o fator genético individual, podem desempenhar um papel mais significativo do que os outros fatores de risco. O EBV é o agente infeccioso na mononucleose infecciosa e pertence à mesma família que o vírus Herpes Simplex (HSV). Possui uma grande capacidade para persistir no organismo durante longos períodos de tempo. (Jeon *et al*, 2017) Possui uma oncoproteína dominante na fase latente da doença, sendo expressas nas células malignas do epitélio oral e contribui para a transformação maligna de células B. (Markopoulos, 2012)

Quanto ao HSV-1, existe a presença de DNA e RNA viral nas células infetadas. Encontram-se níveis altos de anticorpos do tipo imunoglobulinas A (IgA) e IgM nos pacientes atingidos pelo cancro oral. Considera-se possível e relacionado mas ainda em estudo para aferição que quanto mais alto for o nível de IgM anti-HSV, pior é o prognóstico desses pacientes. (Mokhtari & Beiraghdar, 2015)

d) Radiações

As radiações ionizantes, sendo a mais frequente o raio-X e ultravioletas (UV) têm uma relação direta com o desenvolvimento do carcinoma pavimento-celular, pois origina a perda da integridade física do material genético através de mutações genéticas das células da linha somática e reprodutoras e da quebra da molécula de DNA. Essas radiações alteram o ciclo celular impedindo a divisão mitótica, podendo conduzir à necrose da célula afetada. Os cancros do lábio são mais associados a uma exposição aos raios-UV. (Rebai, 2017) A luz ultravioleta é um agente carcinogénico significativo nos carcinomas de células escamosas da pele e lábio, sendo as radiações com um comprimento de onda de 2900 a 3200 nm (UVB) piores do que a luz de 3200 a 3400 nm (UVA). A dose acumulada de luz solar e a quantidade de proteção natural pela

pigmentação da pele são determinantes no desenvolvimento do cancro. (Regezi *et al*, 2016)

e) Deficiência nutricional

Embora o mau estado nutricional afete a incidência do cancro oral, o único fator nutricional devidamente associado ao carcinoma pavimento-celular é a deficiência de ferro, nomeadamente quando relacionado à síndrome de Plummer-Vinson. Atingindo prioritariamente as mulheres de 50 anos, essa síndrome inclui uma língua vermelha dorida, disfagia e uma certa predisposição ao desenvolvimento de OSCC. (Neville *et al*, 2016)

f) Imunodeficiência

Um sistema imunológico comprometido leva a um risco acrescido para desenvolver Cancro. A radioterapia e a quimioterapia de alta dose usadas nos pacientes necessitando de transplantes renais ou de medula óssea promovem uma imunodepressão iatrogénica, podendo induzir malignidade dos tecidos ósseos e linfoides. (Pai & Westra, 2009)

Para além dos cancros associados à síndrome de imunodeficiência humana adquirida (SIDA), tal como o linfoma não-Hodgkin ou o sarcoma de Kaposi, os pacientes que sofrem de infeção pelo Vírus de imunodeficiência humana (HIV) podem ter maior facilidade em contrair cancros hepáticos, pulmonares ou linfoma de Hodgkin. No entanto, ainda não se sabe se a imunodeficiência causada pelo HIV aumenta o risco de cancro oral. (Rochefort, 2017)

g) Fungos

Alguns micro-organismos podem ser envolvidos no desenvolvimento do cancro oral, tal como o *Candida albicans* pois este possível agente carcinogénico tem um potencial para produzir uma substância cancerígena, N-nitrosobenzilmetilamina. (Regezi *et al*, 2016)

h) Sífilis

Na fase terciária da sífilis, verifica-se um comprometimento da mucosa respiratória com uma atrofia difusa que ocasiona a perda das papilas no dorso da língua e conduzindo inflamação aguda ou crônica do tecido chamada glossite luética atrófica. Este sítio torna-se suscetível às irritações, originando áreas de leucoplasia, que, quando inadequadamente tratada ou não tratada, podem malignizar e assim, ser associada ao desenvolvimento de uma lesão pré-maligna da língua. Além disso, esta inflamação pode ser acentuada com o consumo de álcool, tabaco e a má higiene oral. (Neville *et al*, 2016)

i) Trauma de repetição e higiene oral

A irritação crônica causada por próteses desadaptadas, restaurações fraturadas, irritantes químicos e outros fatores erosivos são considerados como fatores modificadores e não iniciadores do cancro oral, pois podem, juntamente com outros fatores, promover a aceleração do processo carcinogénico. A cronicidade da inflamação pode levar a lesões tendo um potencial de evolução para neoplasia. (Rebai, 2017) A higiene oral pode ser considerada como um fator modificador, embora outros fatores de risco mais relevantes levando ao cancro oral, como os hábitos de tabaco e o consumo de álcool, sejam presentes na maioria dos pacientes com pobre higiene oral. (Nirola & Garg, 2018) Pacientes com falta de escovagem e apresentando zonas edêntulas podem desenvolver uma inflamação crônica das mucosas, com um risco acrescido de aparecimento de lesões pré-malignas. (Rouget, 2014)

3) Diagnóstico

A prevenção contra o cancro oral faz-se ao frequentar com regularidade os profissionais de saúde onde possam ser detetadas lesões potencialmente malignas. O objetivo desses rastreios é identificar o tipo de tumor e a sua extensão o mais cedo possível, sendo que atualmente mais de 50% dos pacientes apresentam estádios de desenvolvimento tumoral avançados (T3 e T4) na altura do diagnóstico. O diagnóstico

pode ser feito através da anamnese, exame clínico, biópsia e exames auxiliares analíticos ou de imagem. (Wilcock, 2012)

a) Anamnese e exame clínico

Perante uma evidencia clínica e uma suspeita de lesão oncológica, é infelizmente comum que o doente demore vários meses antes procurar o seu médico, sendo esta a causa mais provável do diagnóstico tardio da doença. Apenas 1/3 dos pacientes são diagnosticados nos estádios iniciais (I e II). Com o desenvolvimento do carcinoma, os pacientes detetam o aparecimento de uma ulceração dolorosa crónica à superfície do epitélio, podendo encontrar-se associada a sangramento, fala arrastada e disfagia, ou mesmo com posterior perda da dentição. (Cancela, 2010)

A população mais afetada com esta doença tem um nível socioeconómico baixo, com pobre higiene oral e é grande consumidora de álcool e tabaco. Recomenda-se aos médicos dentistas realizar um exame completo da cavidade bucal em cada consulta, com uma atenção especial para risco acrescentado de cancro dos pacientes imunodeficientes ou com transplantes. (DeLong & Burkhart, 2013).

O exame clínico é essencial para a deteção deste tipo de carcinomas e a sua extensão, podendo ser feito através da palpação de estruturas intra-orais, tais como a língua ou a pavimento bucal, e extra-orais como os lábios. (Figura 5) A palpação bimanual é necessária para determinar a suspeita de invasão dos músculos do pavimento e da língua, podendo ser ainda solicitados exames complementares. Da mesma forma, o pescoço tem que ser examinado, verificando a possível existência de nódulos linfáticos aumentados. (Wilcock, 2012)

Apesar do diagnóstico do carcinoma ser relativamente fácil, é frequentemente adiado, pois 50% dos pacientes apresentam um tumor localmente avançado e 40% apresentam metástases regionais dos nódulos linfáticos na altura do diagnóstico. (Leemans *et al.*, 2011)

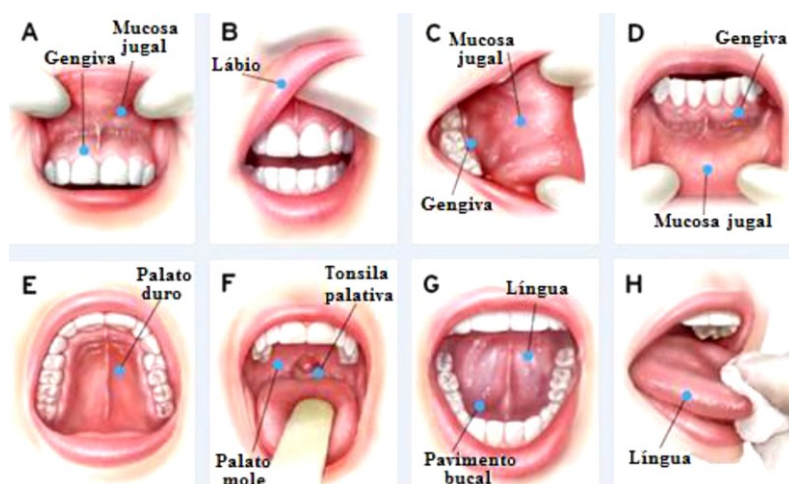


Figura 5 - Representação da palpação intra-oral

Adaptado do Rizzolo *et al*, 2007

b) Métodos de biopsia

Em caso de suspeita de cancro oral, o diagnóstico requer sempre a remoção de tecido epitelial para a sua avaliação histopatológica, pois o diagnóstico correto é essencial para iniciar o tratamento adaptado. A biópsia representa o único método para confirmar o diagnóstico clínico e verificar a malignidade do tumor. Existem vários métodos de biópsia: excisional, incisional, punção e aspiração com agulha fina (PAAF) ou com agulha grossa (PAAG). (Figura 6) A maior parte dessas técnicas fornece tecidos para o diagnóstico histológico através de uma técnica invasiva e relativamente dolorosa para o paciente, enquanto a PAAF permite a colheita de amostras celulares, mas sem a possibilidade de ver a morfologia dos tecidos adjacentes. A PAAF é uma técnica rápida, com baixo custo, minimamente invasiva e simples enquanto a colheita. No entanto, o tratamento definitivo não pode ser baseado apenas sobre os dados da PAAF, pois o diagnóstico deverá ser confirmado pelos exames complementares. (Cancela, 2010)

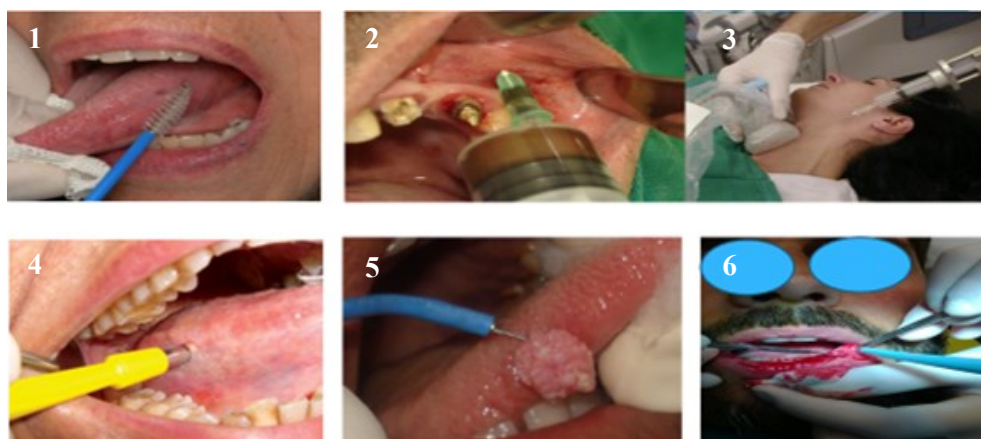


Figura 6 - Diferentes métodos de biopsia.

1: citologia exfoliativa, 2: PAAF, 3: PAAF guiada por ultrassons, 4: biopsia por punch, 5: biopsia com eletrobisturi, 6: biopsia incisional

Cortesia do Prof. José Silva Marques

Para ajudar à identificação de uma lesão suspeita, podem ser utilizados métodos de visualização como o azul de toluidina, pois têm uma afinidade com os tecidos malignos e deste facto permite diferenciar as áreas saudáveis das neoplásicas. Utilização deste corante permite distinguir as margens das lesões potencialmente malignas, permitindo realizar a remoção do tecido maligno com mais rigor. No entanto, não é recomendado usar apenas os corantes, sendo a taxa de 8% de falsos negativos e 38% de falsos positivos para a deteção de OSCC. Embora mais comuns, os falsos positivos apresentam menos riscos pois são associados a uma confirmação histológica. (Pai & Westra, 2009).

A citologia esfoliativa não é muito indicada para diagnóstico do OSCC, tendo uma taxa elevada de falsos negativos. (De Sousa, 2009)

c) Estudos radiológicos

O diagnóstico pode ser auxiliado por estudos radiológicos tais como a ortopantomografia, a cintigrafia, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM), a tomografia por emissão de positrões (PET) ou a ecografia. A ortopantomografia, sendo mais usada pelos médicos dentistas, é bem tolerada pelos pacientes, e representa um método de sensibilidade moderada (a sofrível) para detetar a

invasão óssea dos tumores pela ausência de sobreposições, exceto na linha média, com as vértebras cervicais. A cintigrafia, usando produtos radioativos que se podem fixar diretamente ou por veículo molecular, apresenta uma grande sensibilidade para a discriminar a invasão óssea. (Figura 7) Todavia, como os exames radiológicos não sugerem uma especificidade para lesões malignas, têm associada uma alta incidência de falsos positivos. (Perrin *et al*, 2012)

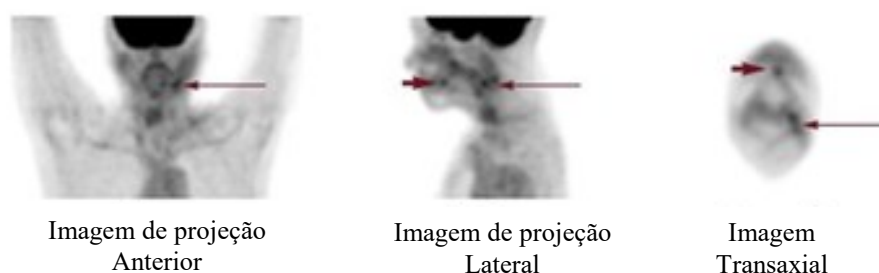


Figura 7 - Cintigrafia mostrando a metástase cervical do tumor primário do pavimento da boca

Cortesia do Prof. José Silva Marques

A ressonância magnética e a tomografia computadorizada fornecem avaliações anatómicas muito satisfatórias tanto de localizações primárias como de linfonodos no pescoço permitindo uma avaliação pré-operatória do carcinoma. No entanto revelam pouca sensibilidade, apesar a TC ter a capacidade de discriminar tecidos moles de mesma densidade. Contudo e por vezes a identificação de linfonodos levemente aumentados pode ser devida à biópsia incisional realizada no âmbito de estabelecer o diagnóstico do cancro. (Farrow *et al*, 2016)

A tomografia por emissão de positrões quando associada a um biomarcador de glicose, 18-fluorodesoxiglicose (FDG), tornou-se cada vez mais utilizado para avaliar a atividade de doenças malignas. Assim e segundo o tamanho do tumor e da suscetibilidade das células cancerígenas em aceitar o FDG, este estudo radiológico permite localizar com diferente grau de precisão as neoplasias. Uma associação das técnicas de TC e PET permite oferecer uma melhor precisão e rapidez de deteção das neoplasias, levando à avaliação precoce do segundo cancro primário e a deteção de metástases a distancia, podendo alterar o plano de tratamento. (Figura 8) Uma vez que a ecografia não permite

receber ondas sonoras do osso, este tipo de exame não consegue detetar a invasão óssea. No entanto, esta pode detetar invasões dos nódulos linfáticos, tornando-se o método o mais indicado na avaliação de metástases linfáticas. (Regezi *et al*, 2016)

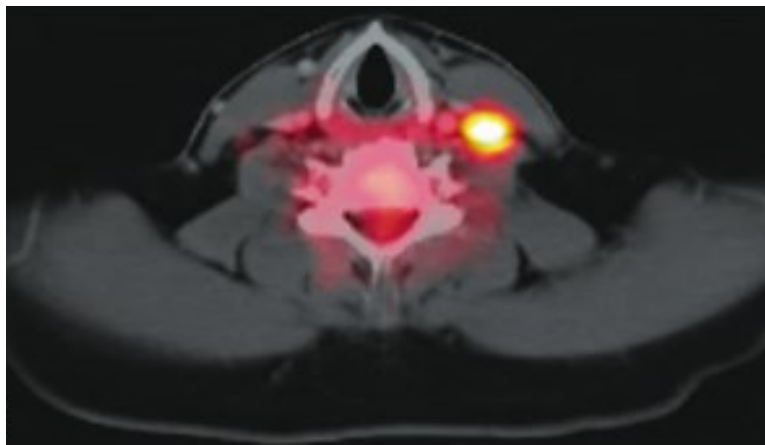


Figura 8 - Imagem PET/CT da atividade metabólica aumentada de um linfonodo esquerdo

Adaptado do Regezi *et al*, 2016

Embora as invasões sejam caracterizadas por margens ósseas mal definidas, as margens do defeito ao nível mandibular costumam ser claramente definidas e lisas (Kim, 2008) Uma associação de diferentes técnicas radiológicas como a ortopantomografia, TC e cintigrafia com Tc-99m pode ser efetuada, pois fornece uma boa avaliação da infiltração tumoral na mandíbula. (Regezi, 2017)

d) Análise genómica e metabolómica

Pode-se realizar uma análise genómica, uma vez que a biópsia é um método relativamente desconfortável para os pacientes, pois na maioria das vezes representa uma técnica bastante invasiva. Permite a visualização das alterações no DNA ou na concentração de determinados metabolitos. Para o rastreio das populações, a análise de enzimas, fatores de crescimento ou transcritos de DNA e mRNA, a partir de amostras de saliva representaria um método prático e relativamente barato. Estas possibilidades são experimentais mas promissora. (Domingues, 2013)

e) Diagnóstico diferencial

O cancro é uma doença evolutiva. Nos estágios precoces costuma ser assintomático, apresentado como lesões avermelhadas na mucosa bucal indicando a presença de dilatação capilar e inflamação (eritema), e posteriormente ocorre destruição da integridade epitelial com rompimento da lâmina basal (ulceração). Não diagnosticada e não tratada, pode aparecer rugosidades superficiais e um endurecimento no local da lesão, demonstrando a importância do médico dentista na detecção das lesões pré-malignas. De facto, uma úlcera crónica não diagnosticada deverá sempre ser considerada como uma potencial neoplasia até que seja efetuado o diagnóstico definitivo por meio de uma biopsia, pois este método permite a confirmação efetiva. O raciocínio deverá ser o mesmo para qualquer lesão atípica que permaneça mais de 10 dias, uma vez que poderá apresentar potencial maligno, devendo ser vigiada. (DeLong & Burkhart, 2013)

As lesões crónicas, como a periodontite apical, o granuloma piogénico, a epúlide, ou simplesmente a cicatrização incompleta após extração, podem apresentar-se como massas endurecidas ou granulomatosas suspeitas e têm que ser distinguidas das que surgem no cancro oral. (Figura 9) Desta forma, surge a necessidade de fazer um diagnóstico diferencial para discriminar as diferentes afeções que mimetizam as manifestações orais do OSCC. As úlceras traumáticas podem apresentar endurecimentos ambíguos, o que os tornam indistinguíveis das úlceras cancerígenas. Os profissionais de saúde têm que estar atentos às lesões do tipo leucoplasia, eritropsia, líquen plano e candidíase hiperplástica crónica pois têm um potencial de malignização, bem como os tumores das glândulas salivares menores especificamente o adenocarcinoma (ou a sialometaplasia necrotizante como contraparte de aparência clínica similar e benigna, importante no diagnóstico diferencial), nomeadamente quando localizadas no palato e tecidos adjacentes. (Kiritá & Omura, 2015) É importante recorrer a uma biopsia sempre que surge uma suspeição de malignidade em qualquer lesão, afim determinar a sua natureza. (Rouget, 2014)



Figura 9 - Granuloma piogénico na gengiva

Adaptado do Regezi *et al*, 2016

4) Evolução patológica

O OSCC é uma doença que pode causar a morte do paciente pela sua agressiva invasão tecidual, associada a metástases regionais ou sistêmicas. As regiões de predileção da neoplasia são a face ventral e lateral da língua e o pavimento da boca, representando 85% dos carcinomas, aos que se seguem o palato mole e duro e a mucosa gengival. (Figura 10) O lábio inferior é a região extraoral mais frequentemente atingido. (Shafer *et al*, 2016)

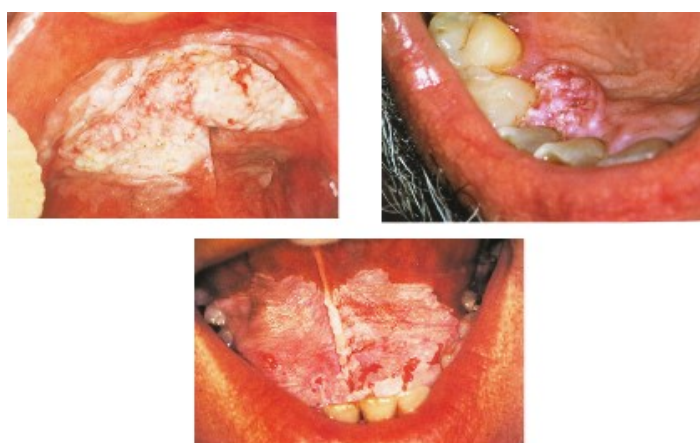


Figura 10 - Carcinoma pavimento celular no pavimento lingual

Cortesia do Prof. José Silva Marques

a) Lesão pré-maligna

Uma lesão pré-maligna é um tecido alterado morfológicamente mais suscetível às alterações malignas. No estágio inicial, o carcinoma pavimento-celular da cavidade oral pode ter origem em placas ou manchas brancas e/ou vermelhas, podendo ser caracterizadas clinicamente ou histologicamente. Estas alterações, muitas vezes consideradas lesões pré-malignas, podem ser denominadas de leucoplasia ou eritroplasia, embora não estejam associadas a um diagnóstico histopatológico. (Castro *et al*, 2012)

A cor branca da leucoplasia resulta do espessamento da camada de queratina ou da mucosa, que esconde a vascularização conjuntiva subjacente. Ao contrário, a eritroplasia tem cor vermelha e existe uma falta de produção de queratina pelo epitélio imaturo, mostrando os vasos subjacentes. A leucoplasia é a lesão pré-maligna mais comum, no entanto a eritroplasia é mais suscetível malignizar. Em alguns casos, podem desaparecer espontaneamente após a remoção de fatores etiológicos suspeitos, enquanto outros se estendem lentamente e lateralmente e se tornam mais espessos. (Kirita & Omura, 2015)

A nível histológico o OSCC é definido como uma neoplasia epitelial inicial e apresenta alterações que consistem no aumento anormal da atividade mitótica celular sendo possível observar no tecido o aumento do número de células (hiperplasia pavimentosa). As alterações neoplásicas correspondem à reorganização celular anormal, a produção de queratina, a alteração de junções intercelulares ou uma modificação do polimorfismo nuclear. (Laskaris, 2017)

Nos exames histopatológicos, nota-se uma displasia epitelial associada a uma infiltração do tecido conjuntivo por células malignas formando um conjunto de células de diâmetro variável, nomeadas pérolas de queratina. Uma resposta inflamatória do hospedeiro significativa é geralmente observada, associada a linfócitos, plasmócitos e macrófagos. (Figura 11). Assim, segundo o grau de maturação celular bem como o polimorfismo nuclear e o número de mitoses, o carcinoma pode variar originando uma diferenciação mais ou menos acentuada. De acordo com a oitava classificação dos tumores da UICC em 2017, o carcinoma pavimento-celular costuma ser classificado numa escala de 3 parâmetros baseado no grau de severidade de atipia celular : Grau 1 (elevado nível de diferenciação), Grau 2 (moderadamente diferenciado) e Grau 3 (baixo nível de diferenciação) ou não diferenciado. Um tumor que apresente diferentes graus de diferenciação é classificado tendo em conta o seu grau de diferenciação mais elevado,

sendo o grau 2 o mais comum e o não diferenciado o mais agressivo. A maioria dos OSCCs são lesões moderadamente diferenciadas ou bem diferenciadas. (Nirola & Garg, 2018)

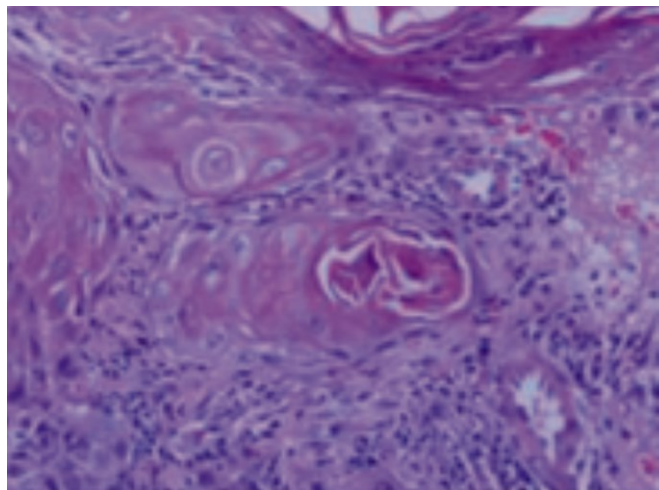


Figura 11 - Corte histológico de um OSCC.

Adaptado do Duan *et al*, 2017

As alterações histológicas correspondem à acumulação de anomalias genéticas, resultando no rearranjo cromossômico e perda de funções celulares e epigenéticas, provindo da mudança da expressão dos genes sem alteração da sequência dos ácidos nucleicos do DNA. O OSCC surge após a perda de vários genes iniciando pela inativação do gene CDKn2a codificando as proteínas p16 e p14ARF, localizados no alelo 9p21, implicando a perda da expressão do alelo 3p e nomeadamente do 17p13, no sítio gene supressor tumoral p53. (Regezi, 2016) A alteração dos genes supressores de tumor tais como o p16 ou o p53, provindo dos dois alelos, e a sobreexpressão da proteína ciclina D1 permite a proliferação de clones tumorais, autorizando a passagem em fase S sem reparação do DNA mutado. De facto, durante o ciclo celular, a regulação da passagem da fase G1 à S é realizado pelas proteínas p16 e p53. A proteína p16 inibe a quinase dependente da ciclina CDK4 e 6, impedindo a fosforilação da proteína Rb que se ligue assim a um oncogene, provocando o retro-controlo negativo com sobreexpressão do p16 e permitindo a progressão do ciclo celular antes correção das anomalias genéticas. Do outro lado, a proteína p14ARF, quando associada ao MDM2, induz a mutação da TP53 tornando esta proteína incapaz de bloquear o ciclo celular com a multiplicação das alterações genéticas. (Guillet, 2010) O desenvolvimento tumoral é comumente

associado à acumulação dessas alterações, que resultam da aquisição de sinais proliferativos autônomos e silenciamento de genes supressores de crescimento, promovendo um crescimento descontrolado e uma evasão à apoptose das células atípicas bem como a angiogénese, devido ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e linfangiogénese. A evolução clonal só necessita de poucas alterações genéticas para o fenótipo se tornar maligno. Estas mutações e instabilidades genómicas possibilitam a invasão dos tecidos adjacentes e metastização podem ser transmitidas à descendência, se surgem inicialmente nas células da linha germinativa, ou então quando as aquisições ocorrem na linha somática, sendo estas as mais comuns. Para além da disfunção do ciclo celular, a instabilidade genética das células neoplásicas pode ser explicada pela presença de aneuploidia que corresponde ao número anormal de cromossomas. (Ajona *et al*, 2015) Nota-se um aumento da expressão dos recetores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) com a evolução patológica do carcinoma pavimento-celular, bem como as metaloproteínases da matriz (MMP) 3 e 13 com a invasão tecidular e a expansão das metástases. (Regezi *et al*, 2016) Segundo Miyazaki *et al* (2015), os OSCCs apresentam uma atividade da telomerase permitindo uma vida prolongada às células neoplásicas.

Acredita-se que a heterogeneidade celular e a progressão tumoral resultem de mecanismos intrínsecos das células tais como os rearranjos genómicos do tipo amplificação ou perturbações da reparação do DNA, que provocam uma divisão assimétrica do material genético durante a anáfase. Para constituir a base explicativa da progressão das lesões malignas, existem também fatores presentes no microambiente tumoral (mutagénicos endógenos) e mecanismos epigenéticos, incluindo alterações na regulação dos genes, a metilação do DNA ou o silenciamento de genes através do RNA. O conhecimento desses mecanismos neoplásicos pode contribuir não só para auxiliar o diagnóstico e prognóstico, mas também para promover diferentes abordagens terapêuticas. (Domingues, 2013)

Assim, a carcinogénese tem como origem a acumulação de alterações genéticas múltiplas, quer somáticas, quer adquiridas por exposição aos agentes ambientais, originando uma proliferação e capacidade metastática da população clonal. Nos últimos anos, demonstrou-se a importância dos marcadores biológicos para avaliar o prognóstico. Contudo, os diferentes padrões de crescimento biológicos de malignidade mostram que os fatores de riscos clinicopatológicos ainda são de máxima importância para prever

recorrências, em que tal possa melhorar e adaptar o tratamento a cada indivíduo. (Safi *et al*, 2017)

b) Estádio precoce

A evolução natural de uma lesão pré-maligna é geralmente a sua transformação de lesão *in situ* para uma lesão invasiva. Nos estádios iniciais, o carcinoma é geralmente assintomático, apresentando por vezes uma ligeira irritação com o aspeto clínico geralmente associado a leucoplasia e eritroplasia na superfície do epitélio tornando-se progressivamente numa lesão exofítica, inicialmente mais superficial e com tendência a metastização, ou infiltrativa, sendo esta mais comum na língua e podendo evoluir para uma ulceração exofítica. A extensão do carcinoma *in situ* nos ductos excretores salivares pode ser considerada como um indicador microscópico de alto risco de recorrência potencial. (Figura 12) (Epstein *et al*, 2012)



Figura 12 - OSCC com ulcera exofítica no bordo lateral da língua

Adaptado do Laskaris, 2017

c) Segundo tumor primário

Um segundo tumor primário é uma lesão geográfica e temporalmente separada da neoplasia inicial, tal que não está ligado ao tecido epitelial originalmente lesado. Existe um risco significativo de ocorrência de segundo tumor primário (15%) nos pacientes com OSCC. Os carcinomas têm origens microscópicas multicêntricas, que evoluem de maneira independente do tumor macroscópico. (Pai & Westra, 2009)

A incidência de múltiplos carcinomas primários e a sua recidiva após ressecção cirúrgica total pode ser explicada pela noção de campo de cancerização. Pois, caracteriza-se pela presença de células sofrendo influência do meio e exibem alterações que posteriormente originam carcinomas, sejam clínicas, histopatológicas ou moleculares. O campo de cancerização clarifica a presença de células intactas mas geneticamente danificadas e a evolução do tumor, até à sua possível recidiva local após completa ressecção cirúrgica. (Figura 13) (Domingues, 2013)

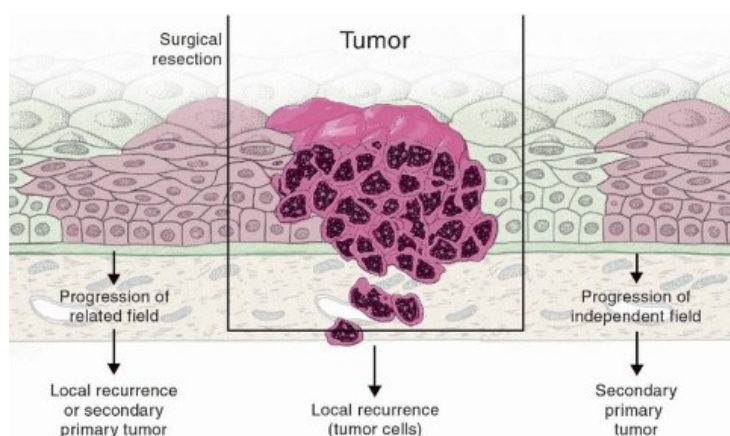


Figura 13 - Ilustração do campo de cancerização.

Adaptado do Leemans *et al.*, 2011

d) Metástases e recidivas

A gengiva e o trígono retromolar são os locais mais favorecidos facilitando a infiltração do tumor na mandíbula. A infiltração inicia-se por uma infiltração do tipo erosivo, sendo mais superficial, e é seguida por uma infiltração mais profunda do tipo invasivo. Os tumores infiltrantes não costumam exceder o limite do tumor primário quando permanece ao nível da mucosa, mas tornam-se imprevisíveis quando a infiltração atinge o tecido conjuntivo com vasos linfáticos. (Kim, 2008)

As neoplasias apresentam elevada heterogeneidade, sendo essencial a existência de sistemas de classificação para os descrever. A evolução dos Cancros é caracterizada por três eventos: as características de crescimento do tumor primário (T), o potencial de disseminação dos linfonodos que drena drenando a área rodeando o tumor (N) e a

presença ou ausência de metástases (M). O estudo clínico dos OSCC é baseado no sistema classificativo TNM sendo essencialmente anatómico e estabelece uma uniformização dos critérios de estadiamento do tumor, partindo do princípio de que os estádios menos avançados possuem prognóstico mais favorável. Deste modo é possível avaliar e conjugar as três categorias de T, N e M, resultando o agrupamento em quatro estádios diferentes, de I a IV, sendo o estágio precoce (tumor localizado) tem melhor prognóstico do que o estágio avançado (tumor metastizado). (De Sousa, 2009)

A UICC atualizou a classificação TNM dos tumores malignos numa oitava edição, sendo resumida na tabela a seguir. (Brierley *et al*, 2017) (Figura 14) Quanto mais alto for o número, maior é a dimensão do tumor. Os estágios iniciais, I e II, incluem tumores de tamanho inferior a 4cm sem metástases nem linfonodos. Os estágios mais avançados, III e IV, são compostos de tumores de maior diâmetro e com metástases de múltiplos linfonodos.

Esta classificação é fundamental porque permite estimar a severidade da doença, quando combinada com o exame clínico e radiográfico. Assim, determina a sobrevivência e prognóstico de cada paciente, bem como o plano de tratamento. No entanto, este sistema tem limitações pois a extensão da doença é baseada sobre o julgamento humano e não inclui certas características do tumor, como as histológicas (diferenciação), imunológicas (antígenos de superfície) e genéticas (ADN anormal) e as possibilidades das interações destes com o hospedeiro, sendo importantes indicadores de prognóstico. A título de exemplo, o exame clínico apresenta 30% de falso negativo, enquanto uma tomografia computadorizada ou a ressonância magnética podem reduzir a incidência de nódulos ocultos metastizados em 20%. (Brierley *et al*, 2017)

Apesar destas limitações, o sistema de classificação TNM permanece um bom indicador para as perspectivas de tratamento e é útil para a avaliação das condições específicas, comorbilidades e estado geral dos pacientes (DGS, 2015)

TX	Tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 2\text{cm}$, $\leq 5\text{mm}$ profundidade de invasão (DOI)
T2	Tumor $\leq 2\text{cm}$, DOI $> 5\text{mm}$ e $\leq 10\text{mm}$; Ou tumor $> 2\text{cm}$ mas $\leq 4\text{cm}$, e DOI $\leq 10\text{mm}$
T3	Tumor $> 4\text{cm}$; Ou qualquer tumor com DOI $> 10\text{mm}$ mas $\leq 20\text{mm}$
T4	Doença local moderadamente ou muito avançada
T4a	Doença local moderadamente avançada Tumor invade estruturas adjacentes ou tumor extensa com envolvimento bilateral da língua e/ou DOI $> 20\text{mm}$
T4b	Doença local muito avançada Tumor invade o espaço mastigatório, processo pterigóideo, ou base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástase de linfonodo regional
N1	Metástase em um único linfonodo ipsilateral $\leq 3\text{cm}$ em maior dimensão e sem extensão extranodal (ENE [-])
N2	Metástase em um único linfonodo ipsilateral $> 3\text{cm}$ mas $\leq 6\text{cm}$ em maior dimensão e ENE (-) Ou metástases em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum $> 6\text{cm}$ em maior dimensão e ENE (-) Ou linfonodos bilaterais ou controlaterais, nenhum $> 6\text{cm}$ em maior dimensão e ENE (-)
N2a	Metástases em um único linfonodo ipsilateral $> 3\text{cm}$ mas $\leq 6\text{cm}$ em maior dimensão e ENE (-)
N2b	Metástases em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum $> 6\text{cm}$ em maior dimensão e ENE (-)
N2c	Metástases em linfonodos bilaterais ou controlaterais, nenhum $> 6\text{cm}$ em maior dimensão e ENE (-)
N3	Metástases em linfonodos $> 6\text{cm}$ em maior dimensão e ENE (-); ou metástases em qualquer nódulo(s) e confirmadas clinicamente ENE (+)
N3a	Metástases em linfonodo $> 6\text{cm}$ em maior dimensão e ENE (-)
N3b	Metástases em qualquer nódulo(s) e confirmadas clinicamente ENE (+)
cM0	Sem metástases à distância
cM1	Metástases à distância
pM1	Metástases à distância, confirmadas microscopicamente

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
IVA	T4a	N0-N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
IVB	T qualquer	N3	M0
	T4b	N qualquer	M0
IVC	T qualquer	N qualquer	M1

Figura 14 - Sistema de classificação TNM, e agrupamento dos diferentes estádios.

Adaptado do Brierley *et al*, 2017

É considerado recidiva local quando surge, no prazo de 3 anos após o tumor inicial, o aparecimento de um tumor a uma distância inferior a 2 cm do tumor primário. (Figura 15) Ocorrem recidivas locais e metástases distantes em 10 a 30% dos casos avançados de OSCCs, enquanto 10% dos doentes apresentam recidivas regionais, tendo uma taxa de mortalidade de aproximadamente 90%. O risco de aparecimento de segundo tumor primário, na região da cabeça e pescoço ou via aéreas superiores, é de 5% por ano nos sete primeiros anos após a lesão inicial. Quando surge metástases cervicais, a taxa de sobrevivência a 5 anos após o diagnóstico é reduzida para metade, sendo a taxa de sobrevivência de OSCC de 45-50%. A recidiva loco regional não é suscetível a tratamento cirúrgico, explicando a sobrevivência média de 6 a 8 meses. (Regezi *et al*, 2016)



Figura 15 - Recidiva de tumor OSCC operado

Cortesia do Prof. José Silva Marques

5) Tratamento

A avaliação do estágio do tumor primário, através do exame clínico, biópsia e exames radiográficos, e a identificação dos fatores de riscos clínico-patológicos prevendo recidivas, levam à determinação do prognóstico e ao estabelecimento do plano terapêutico. A decisão terapêutica do OSCC é determinada em reunião multidisciplinar com a presença de profissionais tendo experiência na área de tumores de cabeça e pescoço, tais como um cirurgião, um médico oncologista e um radioncologista. (DGS, 2015)

Baseando-se no sistema de classificação TNM, a DGS criou, em 2015, um algoritmo clínico para facilitar os profissionais de saúde na escolha da opção terapêutica mais adaptada segundo o estágio da progressão da neoplasia. (Figura 16) Nos estágios iniciais, I e II, o tratamento consiste em uma cirurgia, associada ou não à radioterapia e/ou quimioterapia. Nos estágios avançados, caso o carcinoma seja operável, processa-se a cirurgia com uma radioterapia pós-operatória, possivelmente associada à quimioterapia. Caso este cancro não seja operável, em geral, efetua-se uma radioterapia sintomática. No estágio IVb, realiza-se uma quimioterapia ou uma radioterapia e no estágio IVc avança-se para uma radioterapia paliativa.

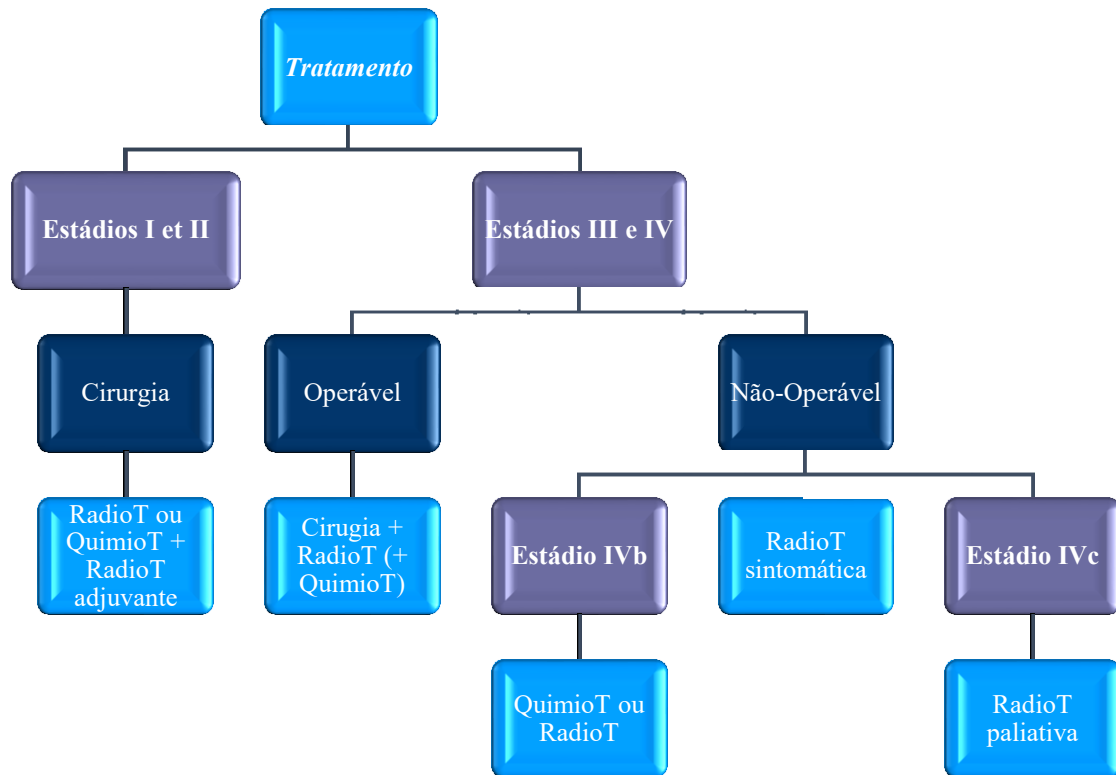


Figura 16 - Algoritmo clínico

Adaptado da DGS, 2015

a) Cirurgia

A cirurgia representa a opção terapêutica de eleição no tratamento do cancro oral, sendo adaptada nos estádios iniciais, bem como nas formas mais avançadas, com invasão de tecidos ósseos, musculares, neurais ou vasculares. (De Sousa, 2009)

As lesões pré-malignas permanecendo mais de duas semanas, mesmo sem surgir mudança da aparência da lesão, sofrem geralmente uma excisão afim de evitar uma possível futura evolução para malignidade. Geralmente, o tratamento do carcinoma oral reside na remoção cirúrgica do tumor, quando tem um tamanho inferior a 4 cm e sem invasão dos gânglios. Nos casos de nódulos de tamanho superior a 3 cm, uma terapia combinada é indicada com uma cirurgia associada a radioterapia pós-operatória. (Safi *et al*, 2017)

Nos estádios mais avançados da doença (III), realiza-se uma excisão cirúrgica mais larga para não subsistir células neoplásicas residuais, associada a uma quimioterapia sistémica concomitante em casos selecionados, prevenindo assim o desenvolvimento de recidivas

ou metástases. Quanto mais for a ressecção dos nódulos linfáticos, menor é o risco de metástases loco-regionais. (Pai & Westra, 2009).

O tratamento do OSCC é baseado no estágio e sobretudo na localização do tumor primário. Sendo assim, a cirurgia do tumor primário, bem como a cirurgia regional dos linfonodos cervicais, é planeada individualmente para cada paciente. A remoção do tumor no tecido mole, geralmente na língua ou no pavimento da boca, é referida como uma ampla excisão, incluindo uma margem de 1,0 a 1,5 cm de tecido mole de aparência clinicamente normal na periferia do tumor detetado. A ressecção pode ser composta, referindo-se à remoção de tecido mole e duro, implicando a remoção óssea de uma margem de 2cm de osso radiograficamente normal na periferia da lesão. A cirurgia do tecido duro pode criar um defeito na continuidade do osso, especificamente da mandíbula. (Homer, 2016)

As lesões erosivas muito limitadas podem ser tratadas por radioterapia ou cirurgia, através de uma excisão local (segundo protocolos bem definidos) . No entanto, as infiltrações do tipo invasivo não são passíveis de radioterapia, sendo a cirurgia francamente ablativa geralmente indicada para esses tumores. (Kim, 2008) Segundo Safi *et al* (2017). Uma radioterapia pré-operatória e/ou pós-operatória podem ser necessárias nos casos de ressecções cirúrgicas complexas.

b) Radioterapia

A cirurgia associada a radioterapia e/ou quimioterapia é mais adequada para tumores de tamanho superior a 4 cm (a considerar segundo protocolo terapêutico ajustado). A dose curativa cumulada necessária é geralmente de 50 a 70 Gy, sabendo-se que uma irradiação mais intensa pode causar sequelas nos tecidos saudáveis. É geralmente preferível complementar a cirurgia com uma irradiação pós-operatória pois apresenta melhor controlo loco-regional e poucas complicações de tratamento. (Safi *et al*, 2017)

A radioterapia por si só tem geralmente um papel importante no tratamento do OSCC, com ou sem quimioterapia, ou como um adjuvante na fase pós-operatória. A realização da radioterapia só pode ser planeada após uma revisão histopatológica completa do paciente, privilegiando uma radioterapia baseada em uma CT realizada previamente, pois

discrimina com mais precisão o tumor das estruturas saudáveis. Este método radiológico é indicado em quase todos os casos de radioterapia pós-operatória, desde os pacientes que sofrem de uma doença imunossupressora, tal como o HIV, até aos que apresentam invasão perineural ou dos linfonodos. Contudo, a radioterapia apresenta algumas contraindicações uma vez que alguns pacientes não serão elegíveis para este tratamento, nomeadamente nos casos de invasão óssea ou cartilaginosa extensa, e sobretudo nos pacientes já expostos a uma prévia irradiação, limitando assim o retratamento. No entanto, mesmo com o ajuste do tratamento em função do caso, a taxa de sobrevivência a 5 anos melhorou minimamente nos últimos 50 anos. (Paumier & Le Péchoux, 2013)

No entanto, a radioterapia pode ser realizada em primeira intenção nos pacientes não candidatos a cirurgia. Os tipos de tratamentos com radioterapia são a convencional, em duas dimensões (RT2D), a de feixe externo (EBRT), a com modulação da intensidade do feixe (IMRT), sendo um tipo de radioterapia em três dimensões (RT3D), e a braquiterapia. Cada técnica fraciona a dose durante um período de 1 a 2 meses a fim de evitar uma radiotoxicidade devida a alta irradiação. (Toledano *et al*, 2012) Segundo Mitchell (2013), a radioterapia EBRT, emitindo fótons associados a eletrões com uma dose de 1,8 a 2,5 Gy por fração, atinge de maneira grosseira o tumor, abrangendo uma margem de segurança em redor da lesão. Com o objetivo de limitar os movimentos dos pacientes, os dispositivos de imobilização são necessários durante o tratamento. A RT3D, e nomeadamente a IMRT, oferece resultados satisfatórios já que evitam lesar o tecido saudável circundando o tumor. A principal diferença entre os tipos de radioterapia reside em uma irradiação uniforme na RT2D, RT3D e o EBRT, enquanto a IMRT possibilita um gradiente da irradiação permitindo moldar a dose administrada e assim atingir o alvo salvando as estruturas rodeadas, sempre sob controlo da CT, ou ainda melhor do cone beam CT (CBCT), de modo a confirmar a posição do tumor em qualquer uma dessas técnicas. Quanto a braquiterapia, esse método liberta altas e localizadas dose de radiações, necessitando duma anestesia geral para instalação das sementes radioativas. (Toledano *et al*, 2012)

Uma estratégia de radioterapia hiperfracionada pode ser adotada com o objetivo de aumentar a dose total administrada ao paciente, sem agravar a toxicidade nem a duração do tratamento, diminuindo o tempo entre as consultas e evitando, assim, o risco de repopulação das células neoplásicas entre cada irradiação. (Mitchell, 2013)

Antes proceder ao tratamento, os pacientes que necessitam radioterapia requerem uma consulta de medicina dentária, independentemente de serem dentados ou desdentados. Desde a cárie extensa até aos dentes com problemas periodontais, devem ser efetuadas extrações em qualquer dente cujo prognóstico é duvidoso, pois a osteoradionecrose representa um sério problema para o paciente. (Figura 17) Costuma-se motivar os pacientes à higiene oral meticulosa, sendo essencial para minimizar os riscos de osteoradionecrose pós-radioterapia. Os profissionais de saúde podem prescrever pilocarpina, no caso de ainda persistir atividade das glândulas salivares, ou, nos casos de fibrose ou incapacidade funcional do parênquima glandular, saliva artificial para compensar a falta de saliva. Esta terapia pode também ser acompanhada de uma mucosite e disgeusia reversíveis após terminar o tratamento. Os efeitos adversos mais conhecidos são o eritema, a perda de cabelo e, o mais vicioso e preocupante, a osteonecrose, no qual uma remoção cirúrgica conservadora do osso necrótico e uma antibioterapia podem ajudar no processo de cicatrização final. A Mucosite, contudo, representa a entidade clínica associada a radioterapia Cervico-facial mais prevalente e com maiores taxas de morbilidade e limitação na prossecução terapêutica. (Regezi *et al*, 2016)



Figura 17 - Osteoradinecrose da mandibula

Adaptado do Regezi *et al*, 2016

Os pacientes atingidos com cancros incuráveis podem ser candidatos à radioterapia paliativa. O objetivo desse tratamento é aliviar os sintomas como dor ou sangramento. (Lutz *et al*, 2014)

c) Quimioterapia

O desenvolvimento da imunoterapia surgiu pela identificação da presença de antígenos na superfície dos tumores. Recorre-se à administração de compostos inorgânicos, por exemplo com base em sais de platina, nomeadamente a cisplatina. Outros citostáticos podem ser opções clássicas, nomeadamente o metotrexato e o fluo-uracilo. Esses medicamentos injetados mudam os sinais de transdução das células neoplásicas. A quimioterapia efetuada simultaneamente à radioterapia fracionada melhora as taxas de sobrevivência dos pacientes, principalmente nos casos de atingimento nodular avançado, uma vez que os dois métodos colaboram amplificando a resposta positiva sobre o hospedeiro sem aumentar os efeitos adversos. (Regezi *et al*, 2016)

Para um OSCC em recidiva loco-regional ou com metástases à distância, não sendo suscetível de tratamento cirúrgico nem radioterapia, o tratamento baseia-se numa quimioterapia paliativa com sais de platina associados ao 5-fluoruracilo e ao anticorpo monoclonal anti-EGFR Cetuximab. (DGS, 2015)

Apesar dos progressos verificados na terapêutica e dos avanços atingidos nos meios de diagnóstico, não houve melhoria significativa da sobrevivência global aos 5 anos nas últimas 3 décadas, traduzindo a necessidade do rastreio para detetar precocemente as lesões orais e assim curar plenamente as neoplasias. (De Sousa, 2009)

d) Possibilidade de cirurgia reconstrutiva

Costumam manifestar-se algumas deficiências funcionais como a perda de dentição e a diminuição do paladar e da mastigação, com o tratamento cirúrgico e com a radioterapia. Deste modo, o plano de tratamento considera a remoção do tumor e de tecido normal circundante tendo em conta a preservação da anatomia e fisiologia. (Domingues, 2013)

No entanto, alguns casos necessitam de remoção tumoral profunda. Sendo assim, a reconstrução da cavidade oral, representa um desafio para o cirurgião Cervico-facial. A perda de tecido pode necessitar de uma cirurgia para a restauração anatomo-funcional bem como a manutenção da função e da estética. (DGS, 2015)

Após a recessão do carcinoma se for necessário sacrificar um segmento do osso, o objetivo da cirurgia reconstrutiva é manter a continuidade do arco mandibular procedendo

sempre que necessário a sua reconstrução. No entanto, em uma cirurgia não suficientemente extensa, quando o tumor invadiu a cavidade oral, pode levar à progressão ou à recidiva da doença. De facto, para minimizar a recorrência, a ressecção do tecido neoplásico deve incluir uma margem de 1 cm de tecido normal. Todavia, os tumores que invadem a mandíbula tendem a ser mais agressivos localmente e são geralmente extensos, requerendo uma remoção mandibular parcial ou total. A determinação da extensão da invasão é crucial para planejar o tratamento, pois uma falha pode resultar numa recidiva local. No entanto, uma cirurgia mais conservadora pode ser recomendada para preservar a função da cavidade oral. (Kim, 2008)

A ressecção mandibular com desinserções musculares leva a um desequilíbrio da estática mandibular através de um desvio do osso mandibular remanescente para o lado operado e conduzindo a um distúrbio da oclusão mais ou menos importante, chamado de latero-derivação. A função dos músculos mastigatórios sendo comprometida pela contração muscular duvida ao stress pós-operatório, observa-se uma contração muscular aparece gradualmente desde o sexto dia após a cirurgia, originando uma fibrose muscular potencializadas por uma possível radioterapia. (Rouget, 2014)

Em inúmeros casos, a cirurgia leva a uma perda da competência labial. Existem várias técnicas para amenizar os defeitos criados após ressecção cirúrgica. Uma dessas técnicas é o retalho de Abbe e de Estlander que se baseiam no cross lip permitindo transpor o tecido para o local do defeito, que no caso da técnica de Estlander, concentra-se nas comissuras labiais. O tamanho do defeito a ser reconstruído é limitado pela quantidade de tecido que pode ser obtida do lábio oposto. A principal desvantagem desses retalhos é a necessidade de uma cirurgia adicional para libertar o retalho da sua base. (Figura 18) No entanto, um resultado estético razoavelmente aceitável pode ser proporcionado ocultando a incisão na área do sulco nasolabial. (Thorne, 2014)

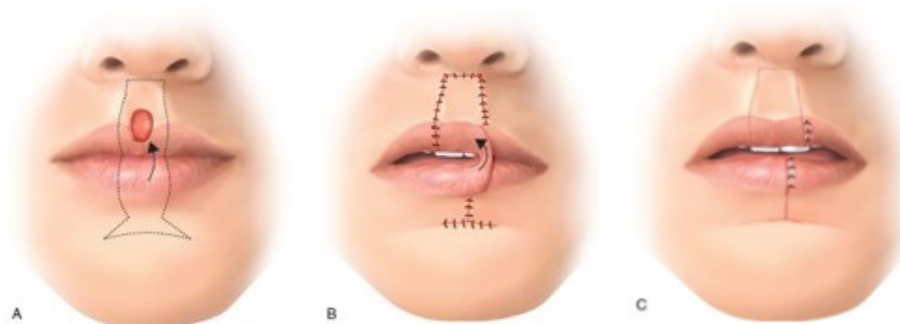


Figura 18 - Ilustração do retalho de Abbe

Adaptado do Thorne, 2014

O retalho de Karapandzic, é o mais frequentemente usado e permite reconstruir um lábio inferior sensível e móvel, preservando a artéria facial e os nervos sensoriais e motores. Direciona-se na reconstrução da área de defeitos labiais e de comissurais grandes, devolvendo a função, a sensibilidade e a competência labial. Porém, se a cirurgia falhar, o suporte labial pode ser melhorado através da confecção de uma prótese. (Dadhich *et al*, 2017)

Na maioria das vezes, na ausência de reconstrução, observa-se a remoção da parte anterior da língua, com uma sutura intraoral unindo a mucosa lingual ou assoalho da boca com a mucosa bucal ou labial, causando assim o desaparecimento dos sulcos entre a gengiva e a língua e entre a gengiva e a bochecha. De facto, resulta uma mobilidade diminuída da língua, com distúrbios da deglutição devido à queda dos músculos, e uma difícil adaptação protética duvida à perda de zonas de retenção e estabilização. (Rouget, 2014)

Assim, o cirurgião devolve a competência oral ao paciente, bem como a estética e uma certa melhoria psicológica. Sabendo o fato que as recorrências na região perioral serem frequentes, e de os pacientes seguirem um rigoroso programa de vigilância para reconhecer e tratar o mais precocemente as recidivas ou segundos tumores primários. (Wang *et al*, 2018)

6) Prognóstico

Tal como em outros cancros, o prognóstico nos pacientes com OSCC depende da diferenciação ao nível histológico do tumor, bem como da sua extensão clínica, sendo o último significativamente mais importante uma vez que é o indicador mais probante de prognóstico. Existem outros fatores mais abstratos, podendo influenciar na evolução clínica da doença que incluem o sexo, a idade do paciente e o estado geral de saúde. (Neville *et al*, 2016)

Segundo Gospodarowicz *et al* (2014), os fatores de prognóstico podem ser divididos em essenciais, adicionais ou novos e promissores. Esta distribuição permite classificar as características tumorais e assim adaptar o tratamento. (Figura 19)

Fatores de prognóstico	Relativos ao tumor	Relativos ao hospedeiro	Relativos ao ambiente
Essencial	Estádio T Estádio N Extensão extracapsular (ECE) Margem de resseção cirúrgica	Estado geral Dependência (tabaco / noz de areca / álcool)	Dose de radioterapia/quimioterapia
Adicional	Volume tumoral Hipoxia	Idade Co-morbilidade	Tratamento geral/tempo de tratamento com radiação Intervalo entre cirurgia e início da radioterapia pós- operatória.
Novo e promotor	Expressão do EGFR Mutações do TP53 Bcl-2	Qualidade de vida relativa à deglutição Qualidade de vida geral	

Figura 19 - Classificação tumoral segundo os fatores de prognóstico

Adaptado do Brierley *et al*, 2017

A classificação do tumor é determinada segundo a diferenciação das células tumorais ao nível microscópico. As lesões bem diferenciadas têm um curso biológico menos agressivo do que as pouco diferenciadas. Por exemplo, de todas as formas do carcinoma pavimento-

celular, o subtipo mais diferenciado, o carcinoma verrucoso, possui o prognóstico mais favorável. (Pai & Westra, 2009)

Além disso, os fatores como a invasão tecidual e o envolvimento linfovascular e perineural podem piorar o prognóstico, afetando assim a seleção do tratamento. Se surgir uma invasão local agressiva e metástases nos linfonodos cervicais, a taxa de sobrevivência a 5 anos reduz-se aproximadamente em metade, sendo a taxa de sobrevivência global, a 5 anos do OSCC, variável entre 45% e 50%. Se uma recorrência for diagnosticada, a taxa de sobrevivência a 5 anos diminui para 30%. (Safi *et al*, 2017) Esta patologia apresenta um prognóstico relativamente pobre, tendo uma taxa de cura a 5 anos, para pacientes com tumores pequenos e localizados, de aproximadamente 60%, podendo chegar a 90% no lábio inferior. (DeLong & Burkhart, 2013)

III. CONCLUSÃO

O carcinoma pavimento-celular da cavidade oral é uma doença podendo levar a morte do paciente pelo seu agressivo poder de invasão tecidular e metastização. O envelhecimento da população e a crescente exposição aos agentes carcinogénicos da sociedade nos países desenvolvidos, favorecem ao aumento do aparecimento de neoplasias, nomeadamente o cancro oral. O OSCC, representando 90% dos tumores nesta área, possui taxas de incidência e mortalidade atingindo níveis elevados.

Apesar dos avanços em várias técnicas de diagnóstico e de tratamento, tal como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, não se verifica grande diminuição das taxas de incidência e mortalidade atribuídas ao OSCC a nível mundial. Consequentemente, não houve melhoria durante as últimas três décadas das taxas de sobrevivência a 5anos, permanecendo abaixo de 50%.

Este facto expõe a necessidade de sensibilizar a população e especialmente os profissionais de saúde, através de rastreios com cheques diagnósticos emitidos pelos médicos de família, para a deteção precoce deste carcinoma, pois o diagnóstico costuma ser realizado tardiamente devido ao carácter assintomático do tumor. Sabe-se ainda que os sítios de predileção da neoplasia são a face ventral e lateral da língua, o pavimento da boca e o lábio inferior. Esta doença, que surge pela acumulação de varias ocorrências genéticas, levando à formação de um tumor invasivo, tem como principais fatores de risco o consumo de tabaco e álcool.

A deteção de uma lesão suspeita é geralmente realizada pelo exame clínico ou através de exames radiográficos. Seguidamente, efetua-se uma biopsia; Esta representa o único método de diagnóstico para verificar a malignidade do potencial tumor, afim de se obter um diagnóstico correto e essencial para iniciar o tratamento adaptado.

Se verificar a presença de uma lesão, o tratamento baseia-se numa intervenção cirúrgica cuja ressecção do tecido neoplásico deve incluir uma margem de tecido de aspeto normal de 10 mm, afim de prevenir infiltrações tecidular e assim minimizar a recorrência. A perda tecidular costumando ser ampla, pode ser necessário realizar uma cirurgia adicional para a restauração anatomofuncional, podendo deste modo melhorar a estética facial e estado psicológico do paciente. Nos estágios avançados, caso o carcinoma não seja

operável, realiza-se uma radioterapia sintomática associada a uma quimioterapia, ou, para os doentes apresentando um tumor com metástases(estágio IVb), efetua-se uma radioterapia paliativa.

Assim sendo, podemos referir que as consultas semestrais de medicina dentária visam aumentar os cuidados de saúde e são essenciais para detetar lesões potencialmente malignas. Em suma podemos afirmar que a chave para o tratamento, é um diagnóstico atempado. O papel do profissional de saúde é fundamental, pois necessita de estar constantemente atento às lesões que vão aparecendo ao nível da cavidade oral.

BIBLIOGRAFIA

- Ajona, D., Pajares, M., Chiara, M., Rodrogo, J., Jantus-Lewintre, E., Camps, C., ... Pio, R. (2015). Complement activation product C4d in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral diseases*, 21(7), 899-904.
- Bernardes, V., Gleber-Netto, F., Sousa, S., Silva, T., Abreu, M. and Aguiar, M. (2011). EGF in saliva and tumor samples of oral squamous cell carcinoma. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology*, 19(6), 528-33. doi: 10.1097/PAI.0b013e3182143367
- Bornstein, M., Andreoni, C., Meier, T. and Yiu Yan, L. (2018). Squamous cell carcinoma of the gingiva mimicking periodontal disease: a diagnostic challenge and therapeutic dilemma. *International journal of periodontics & restorative dentistry*, 38(2), 253-7.
- Brierley, J., Gospodarowicz, M. and Wittekind, C. (2017). *UICC TNM classification of malignant tumours* (8th ed.). Chichester: Wiley.
- Caldeira, P., Vieira, E., Sousa, A., Teixeira, A. and Aguiar, M. (2017). Immunophenotype of neutrophils in oral squamous cell carcinoma patients. *Journal of oral pathology & medicine*, 46(9), 703-9.
- Cancela, M. (2010). *Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx dans le monde: incidence internationale et classification TNM dans les registres du cancer* (Doctoral thesis). University of Lyon.
- Castro, L., Silveira, A., Teles, A., Pavão, M. and Sequeira, T. (2012). *Cancro oral – riscos, sensibilização e tomada de consciência: resultados de estudo*. In XXI Congresso da OMD, Porto. Retrieved from <https://www.umd.pt/congresso/arquivo-2012/apresentacoes/p043/>

Contin, L., Carvalho, M., Filho, C., Hayashida, M., Ferraz, T. and Gonçalves, B. (2012). Reconstruction of the lower lip using Karapandzic and Gilles flaps after the excision of squamous cell carcinoma. *Surgical cosmetic dermatology*, 4(2), 195-9.

Closmann, J., Pogrel, M. and Schmidt, B. (2006). Reconstruction of perioral defects following resection for oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 64(3), 367-74. doi: 10.1016/j.joms.2005.11.025

Dadhich, A., Shah, S., Saluja, H., Tandon, P. and More, V. (2017). Karapandzic flap for esthetic and functional reconstruction of large defect of lower lip. *Annals of maxillofacial surgery*, 7(2), 300-3.

De Sousa, D. (2009). *Contribuição para o estudo do carcinoma pavimentocelular da mucosa oral, factores tumorais de prognóstico* (Doctoral thesis). University of Lisboa.

DeLong, L. and Burkhart, N. (2013). *General and oral pathology for the dental hygienist* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

Direção Geral da Saúde (2015). Tratamento do cancro da cavidade oral _*Norma n° 021/2013*. Retrieved from <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0212013-de-06122013-pdf.aspx>.

Direção Geral da Saúde (2013). Portugal _*Doenças oncológicas em números*. Retrieved from <https://www.dgs.pt/em-destaque/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-201511.aspx>.

Domingues, A. (2013). *Análise do padrão de metilação do carcinoma pavimento-celular da cavidade oral* (Master's thesis). University of Coimbra.

Duan, X., Chen, H., Ma, H. and Song, Y. (2017). The expression and significance of the HOXA7 gene in oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral science*, 59(3), 329-35.

Epstein, J.B., Güneri, P., Boyacioglu, H. and Abt, E. (2012). The limitations of the clinical oral examination in detecting dysplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *Journal of the American Dental Association*, 143(12), 1332-42.

Farrow, E., Boulanger, T., Wojcik, T., Lemaire, A., Raoul, G. and Julieron, M. (2016). Évaluation IRM et tomodensitométrie de l'envahissement mandibulaire par les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale : influence sur la prise en charge chirurgicale et sur les suites postopératoires. *Revue de stomatologie, de chirurgie maxillo-faciale et de chirurgie orale*, 117(5), 311-21. doi: 10.1016/j.revsto.2016.06.004

Galvis, M., Jardim, J., Kaminagakura, E., Santos-Silva, A., Fonseca, F., Almeida, O., ... Kowalski, L. (2018). Expression of cell cycle proteins according to HPV status in oral squamous cell carcinoma affecting young patients: a pilot study. *Oral and maxillofacial pathology*, 125(4), 317-25.

Gauzeran, D. (2014). Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales (2nd ed.). France: Editions CdP

Gaydarov, N. (2016). *Role of age on survival in squamous cell carcinoma of the oral cavity* (Doctoral thesis). University of Genève

Gospodarowicz, M., O'Sullivan, B. and Sobin, L. (2014). *Prognostic factors in cancer* (3rd ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & sons

Guillet, J. (2010). *Carcinomes épidermoïdes liés aux papillomavirus humains: transmission avec cancérogénèse des muqueuses orales et génitales* (Doctoral thesis). University Henri Poincare Nancy I.

Homer, J. (2016). Surgery in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The journal of laryngology and otology*, 130(2), 68-70. doi: 10.1017/S0022215116000475

Jeon, J., Kim, M., Park, J., Lee, J., Kim, M., Myoung, H. and Choi, S. (2017). Analysis of the outcome of young age tongue squamous cell carcinoma. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*, 39(41), 41. doi: 10.1186/s40902-017-0139-8

Kawakita, D., Hosono, S., Ito, H., Oze, I., Watanabe, M., Hanai, N., ..., Matsuo, K. (2012). Impact of smoking status on clinical outcome in oral cavity cancer patients. *Oral oncology*, 48(2), 186–91. doi : 10.1016/j.oraloncology.2011.09.012

Kim, H. (2008). *Surgical management of oral squamous cell carcinoma infiltrating mandible* (Doctoral Thesis). University of München.

Kirita, T. and Omura, K. (2015). *Oral cancer, diagnosis and therapy*. New York: Springer

Lang, F. (2009). *Encyclopedia of molecular mechanisms of disease* (1st ed.). Berlin: Springer Berlin Heidelberg

Laskaris, G. (2017). *Color atlas of oral diseases* (4th ed). New York: Thieme medical publishers.

Leemans, C.R., Braakhuis, B.J. and Brakenhoff, R.H. (2011). The molecular biology of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer*, 11(1), 9-22.

Lutz, S., Jones, J. and Chow, E. (2014). Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *Journal of clinical oncology*, 32(26), 2913-9. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1143

Markopoulos, A. (2012). Current aspects on oral squamous cell carcinoma. *Open dentistry journal*, 6, 126-30. doi: 10.2174/1874210601206010126

Mitchell, G. (2013). The rationale for fractionation in radiotherapy. *Clinical journal of oncology nursing*, 17(4), 412-7. doi: 10.1188/13.CJON.412-417.

Miyazaki, Y., Yoshida, N., Nozaki, T., Inoue, H., Kikuchi, K. and Kusama; K. (2015). Telomerase activity in the occurrence and progression of oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral science*, 57(4), 295-303.

Mokhtari, M. and Beiraghdar, M. (2015). Evaluation of the prevalence of herpes simplex-1 infection in oral squamous cell carcinoma specimens in Alzahra and Kashani hospitals with polymerase chain reaction method in 2012-2013. *Advanced biomedical research*, 4, 173. doi: 10.4103/2277-9175.163996

National Cancer Institute (2015). Cancer stat facts: *Oral cavity and pharynx cancer*. Retrieved from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>

Neville, B., Damm, D., Allen, C. and Chi, A. (2016). *Oral and maxillofacial pathology* (4th ed.). St. Louis, Missouri: Elsevier.

Nirola, A. and Garg, R. (2018). Chewstick trauma-induced oral squamous cell carcinoma. *Indian journal of dental sciences*, 10(1), 48-50.

Norton, N. (2017). *Netter's head and neck anatomy for dentistry* (3rd ed.). Philadelphia, PA: Elsevier.

Pai, S. and Westra, W. (2009). Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annual review of pathological mechanical disease*, 4, 49–70. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158

Paumier, A. and Le Péchoux, C. (2013). Post-operative radiation therapy. *Translational lung cancer research*, 2(5), 423-32. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.10.03

Perrin, D., Ahossi, V., Larras, P., Lafon, A. and Gérard, E. (2012). *Manuel de chirurgie orale, technique de réalisation pratique, maîtrise et exercice raisonné au quotidien*. France: Editions CdP

Pointreau, Y. (2015). *Etude des sources de variabilité de l'efficacité et des effets indésirables du cetuximab chez les patients traités pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou* (Doctoral thesis). University François Rabelais of Tours.

Rebai, S. (2017). *Le carcinome épidermoïde oral : épidémiologie, facteurs de risque et stratégies de sensibilisation des populations à risque* (Doctoral thesis). University of Lille.

Regezi, J., Sciubba, J. and Jordan, R. (2016). *Oral pathology: Clinical pathologic correlations* (7th ed.). Philadelphia: Elsevier.

Rizzolo, D., Hanifin, C. & Chiodo, T. (2007). Oral cancer : how to find this hidden killer in 2 minutes. *Journal of the American academy of physician assistants*, 20(10), 42-7.

Rocheffort, J. (2017). *Le microenvironnement immunitaire des carcinomes épidermoïdes de la cavité orale* (Doctoral thesis, University of Paris 6). Retrieved from <http://www.theses.fr/2017PA066351>

Rouget, M. (2014). *Mandibulectomies d'origine tumorale: apport de l'odontologiste* (Doctoral thesis). University of Lorraine.

Safi, A., Kauke, M., Grandoch, A., Nickenig, H., Zöller, J. and Kreppel, M. (2017). Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma-retrospective analysis of 517 patients. *Journal of cranio-facial surgery*, 45, 1749-53.

Schilling, C., Shaw, R., Schache, A., McMahon, J., Chegini, S., Kerawala, C. and McGurk, M. (2017). Sentinel lymph node biopsy for oral squamous cell carcinoma, where are we now?. *British journal of oral & maxillofacial surgery*, 55(8), 757-62.

Simonato, L., Garcia. J., Sundefeld, M., Mattar, N., Veronese, L. and Miyahara, G. (2008). Detection of HPV in mouth floor squamous cell carcinoma and its correlation with clinicopathologic variables, risk factors and survival. *Journal of oral pathology & medicine*, 37(10), 593-8.

Singh, V., Husain, N., Akhtar, N., Khan, M., Sonkar, A. and Kumar, V. (2017). p56 and p53 in HPV-positive versus HPV-negative oral squamous cell carcinoma: do pathways differ?. *Journal of oral pathology & medicine*, 46(9), 744-51.

Shafer, W. G., Hine, M. and Levy, B. (2016). *Shafer's textbook of oral pathology* (8th ed.). New Delhi: Elsevier publisher

Société odontologique de Paris (2011). L'omnipraticien face aux lésions buccales : 18^e soirée scientifique commune de la Fédération des sociétés scientifiques odontostomatologiques de l'Ile de France. Retrieved from <http://www.sop.asso.fr/les-journees/comptes-rendus/18e-soiree-scientifique-commune-de-la-fssosif/1>

Thorne, C. (2014). *Grabb and Smith's Plastic Surgery* (7th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Toledano, I., Graff, P., Serre, A., Boisselier, P., Bensadoun, R.J., Ortholan, C., ... Lapeyre, M. (2012). Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004–03. *Radiotherapy and oncology*, 103(1), 57-62. doi: 10.1016/j.radonc.2011.12.010

Vidal, F., Nascimento, M., Ferraro, C. and Brito, L. (2012). Análise crítica dos métodos moleculares para detecção do papilomavírus humano: revisão da literatura. *Femina*, 40(5), 263-7.

Wang, C., Xu, X., Jin, H. and Liu, G. (2017). Nicotine may promote tongue squamous cell carcinoma progression by activating the Wnt/ β -catenin and Wnt/PCP signalling pathways. *Oncology letters*, 13(5), 3479-86. doi: 10.3892/ol.2017.5899

Wang, Y., Chen, S., Ni, Y., Magee, D., Pu, Y., Zhou, Q., ... Zhang, L. (2018). Three-dimensional reconstruction with serial whole-mount sections of oral tongue squamous cell carcinoma: a preliminary study. *Journal of oral pathology & medicine*, 47(1), 53-9.

Wilcock, P. (2012). *A systems biology approach for investigating oral squamous cell carcinoma* (Doctoral thesis, University of Manchester). Retrieved from: <https://www.manchester.ac.uk/escholar/uk-ac-man-scw:188310>

Zenouz, A., Mehdipour, M., Attaran, R., Bahramian, A. and Zadeh, A. (2012). Squamous cell carcinoma arising from an oral liquenoid lesion: a case report. *Journal of Dental Ressearch Dental clinic and dental prospects*, 6(1), 29-32. doi: 10.5681/joddd.2012.007

